



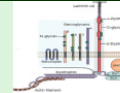
# BETA-SARCOGLICANOPATIA- uma distrofia muscular das cinturas com diferentes prognósticos

Andreia Dias\*, Ricardo Taipa\*\*, Melo Pires\*, Emília Vieira\*\*\*, Rosário Santos\*\*\*, Manuela Santos\*\*\*\*

\* Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar do Porto; \*\* Unidade de Neuropatologia – Centro Hospitalar do Porto; \*\*\* Unidade de Genética Molecular – Centro de Genética Médica Porto – INSA; \*\*\*\* Consulta Doenças Neuromusculares – Serviço Neuropediatria – Centro Hospitalar do Porto

## Introdução

As sarcoglicanopatias são um sub grupo das distrofias musculares das cinturas (LGMD) com transmissão autossómica recessiva, que resultam de mutações em uma das subunidades do complexo proteico dos sarcoglicanos ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ). Este grupo proteico é fundamental para o normal funcionamento da célula muscular, uma vez que pela ligação à distrofina e aos distroglicanos assegura a integridade da membrana durante a contracção muscular e fornece suporte a moléculas sinalizadoras. As  $\beta$  sarcoglicanopatias (LGMD E) são consequência de mutação no gene 4q12 (6 exões) e a manifestação clínica clássica é fraqueza muscular progressiva das cinturas escapular e pélvica. Contudo, as manifestações fenotípicas e evolução clínica são muito amplas.



## Casos Clínicos

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Identificação				
Idade 1ª Consulta	23M	3A	8 A	2,5A
Sexo	♂	♀	♀	♂
Raça/Etnia	Caucasiana	Caucasiana	Caucasiana	Cigana

### Antecedentes Pessoais e Familiares

Antec. Pessoais	6-12 M: MPP, CK ↑	5M: Vómitos, CK ↑	-	2A: Hepatite EBV CK ↑
Antec. Familiares	Mãe: hipertrofia gêmeos, ↓ QI	-	-	-
Consanguinidade	Não	Não	Primos 3º grau	“Negada”
DPM: Marcha	17M	15M	?	17M

### História Clínica

Início	17 M	15M	8 A	-
Dificuldade subir escadas	-	x	x	-
Não se levanta sem apoio	x	x	-	-
Não corre	-	x	x	-
Marcha com quedas	x	-	-	-
Outros		Mialgias pós exercício	Marcha tipo “pato”	

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Exame Físico				
Idade	23M	3A	8 A	2,5A
Tetraparesia proximal com Gower’s positivo e Escápula alada	x	x	x	-
Hipertrofia gêmeos	x	x	x	x
Hipertrofia da língua	-	-	x	-

### Exames Auxiliares de Diagnóstico

Idade	23M	3A	8 A	2,5A
CK (U/L) / Idade	24.432	11.569	13.310	22.558

Histologia	Distrofia Muscular			
Imuno-Histoquímico				
Sarcoglicanos				
$\alpha$	ausente	?	ausente	ausente
$\beta$	ausente	irregular	ausente	ausente
$\gamma$	ausente	irregular	ausente	ausente
$\delta$	ausente	?	↓↓↓	ausente
Distrofina	Irregular	Normal	Normal	Normal

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Exame Físico				
Estudo Molecular	26 M	3A	10A	2,5 A
Mutação $\gamma$ sarcoglic.	-	-	-	Negativo
Mutação $\beta$ sarcoglic.	c.299T>A (exão3)	299T>A (exão3) 551A>G (exão4)	c.272G>C (exão3)	deleção do 1 a (exão 1 a)



Proteína	p.Met100Lys	p.Met100Lys p.Tyr184Cys	p.Arg91Pro	?
----------	-------------	----------------------------	------------	---

### Evolução

Idade Actual	5A	11A	22A	3A
Marcha	Autónoma	Autónoma	Perda aos 9A	Autónoma
Retracções tibiotársica	-	11 A	11 A	-
Escoliose	-	-	16A	-
Insuf. Cardíaca	-	-	-	-
Insuf. Respiratória	-	-	-	-

## Conclusão

- Apesar do gene envolvido ser sempre o mesmo (4q12), há uma grande variabilidade fenotípica, bem ilustrada pelos casos das duas doentes de maior idade. O tipo de mutação e a função que cada uma das proteínas defeituosas iria desempenhar, poderão ser uma das justificações. No caso a heterozigotia para uma mutação com mau prognóstico terá condicionado manifestações clínicas mais ligeiras. Contudo, o mesmo defeito genético pode ocasionar diferentes fenótipos nos vários elementos da família, o que dificulta o aconselhamento genético. No doente mais novo a de todo o gene fará prever um curso clínico mais grave.
- Na prática clínica devemos estar atentos às manifestações clínicas típicas: dificuldade em subir escadas e em levantar-se do chão (Gower’s +), marcha em pontas, teraparésia proximal e a hipertrofia dos gêmeos.
- A CK está sempre elevada, pelo que, pode ser usada para corroborar uma suspeita clínica.
- O padrão de redução/ausência do sarcoglicanos, não é específico para nenhuma sarcoglicanopatia, uma vez que a mutação em um gene causa redução ou ausência de outras sub unidades e eventualmente da distrofina e distroglicano. O  $\beta$  e  $\delta$  formam um tight core complex, sendo crucial para a estabilidade do complexo.
- O estudo molecular é crucial para estabelecer o diagnóstico definitivo, o prognóstico e fazer aconselhamento genético

## Bibliografia

Sardoni D., Bello R. Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. Expert Reviews in Molecular Medicine (2009) 11:a28. Brannemann C., Passos-Bueno M. et al. Genomic Screening for  $\beta$ -sarcoglycan gene mutations: missense mutations may cause severe muscular-girdle muscular dystrophy type 2E (LGMD 2E). Human Molecular Genetics (1996) 5 (12):1953-1961. Straub V., Bushy K et al. The childhood Limb-Girdle Muscular Dystrophies. Semin. Pediatr. Neurol. 2006 Jun;13(2): Dekoninck G. et al. Sarcoglycanopathies: Can muscle immunanalysis predict the genotype? Neuromuscular Disorders (2008) 18:934-941. Trabelsi M., Kavian N. et al. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies European Journal of Human Genetics 16:793-803. Kirschner J., Lochmüller H. Sarcoglycanopathies. Handb Clin Neurol. 2011;101:41-6.